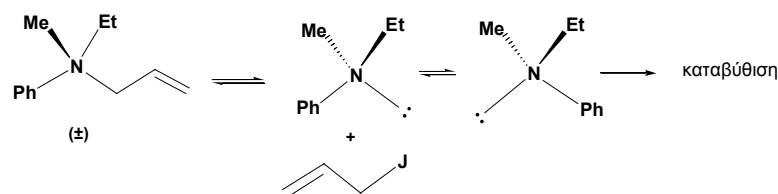


## Ασύμμετροι μετασχηματισμοί ρακεμικών μίγμάτων

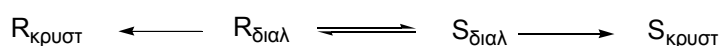
Η απόδοση μιας ανάλυσης ρακεμικού μίγματος περιορίζεται κατά μέγιστο στο 50% της ποσότητας του ρακεμικού, δηλαδή στο 100% της ποσότητας του ενός εκ των δυο εναντιομερών του μίγματος. Εν τούτοις υπάρχουν περιπτώσεις όπου η απόδοση σε καθαρό εναντιομερές υπερβαίνει το 50% και σε κάποιες ειδικές περιπτώσεις φτάνει και το 100%. Προφανώς πρόκειται για περιπτώσεις όπου η ανάλυση του ρακεμικού γίνεται σε συνθήκες όπου λειτουργεί ταυτοχρόνως και μια αντίδραση εναντιομερίωσης του υποστρώματος δηλαδή ουσιαστικά μια αντίδραση ρακεμίωσης.

Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η αποβολή εναντιοκαθαρών κρυστάλλων κατά την εξάτμιση ενός διαλύματος ρακεμικού N,N,N,- αλλυλο-αιθυλο-μεθυλο-ανιλίνιο ιωδιδίου. Καθ' όλη τη διάρκεια της καταβύθισης οπτικά ενεργού υλικού το μητρικό υγρό παραμένει ρακεμικό. Ο μηχανισμός που εξασφαλίζει εδώ τη διαρκή εξισορρόπηση των εναντιομερών περιλαμβάνει διάσπαση του χειρικού τεταρτοταγούς αμμωνιακού άλατος προς αχειρικό αλλυλοϊωδίδιο και αχειρική τριτοταγής αμίνη (ή ακριβέστερα χειρική αμίνη που με τη σειρά της ρακεμιώνεται ακόμη ταχύτερα με πυραμιδική αναστροφή). Σχήμα 1.



Σχήμα 1. Ισορροπία εναντιομερίωσης ενός ασταθούς χειρικού αμμωνιακού άλατος.

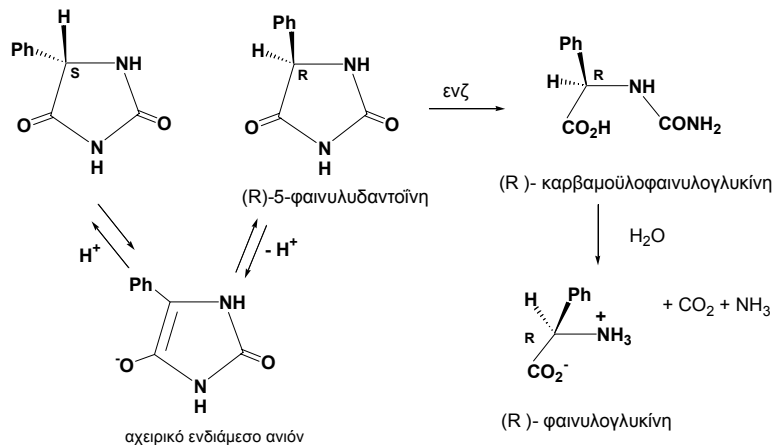
Τέτοιου είδους “αυθόρμητες αναλύσεις “ ρακεμικών πάντα αφορούν ουσίες που κρυσταλλώνουν ως αδρομερή (conglomerates) δηλαδή οι ομοχειρικοί κρύσταλλοι RRR... και SSS... είναι σταθερότεροι από τους μικτούς RS,RS,RS... και σχηματίζονται ταχύτερα. Ποιό εναντιομερές θα αρχίσει να αποβάλλεται πρώτο και ακολούθως θα προκαλέσει εναντιομερίωση του άλλου, είναι στατιστικά τυχαίο, ή μπορεί να προκληθεί και ηθελημένα με εμβολιασμό του υπέρκορου διαλύματος με κρυσταλλικό εναντιομερές. Στην περίπτωση αυτή ο εμβόλιμος κρύσταλλος μεγαλώνει αφαιρώντας ομοειδή με αυτόν μόρια, και η ισορροπία στο διάλυμα διατηρείται εις βάρος του άλλου εναντιομερούς ώστε τελικά όλη η ουσία να γίνει ομοχειρική (εναντιοκαθαρή) σε κρυσταλλική μορφή.



Ένα παρόμοιο φαινόμενο έχει παρατηρηθεί και σε μερικές ενζυμικές αντιδράσεις διάσπασης (ανάλυσης) ρακεμικών ουσιών, όπου το ένζυμο εναντιοεκλεκτικά αντιδρά με το ένα εναντιομερές μόνο και εν τούτοις η απόδοση σε εναντιοκαθαρό προϊόν είναι πολύ μεγαλύτερη από το αναμενόμενο μέγιστο 50% .

Το ένζυμο υδατάση της υδροπυριμιδίνης (υδαντοϊνάση) υδρολύει το R εναντιομερές της 5- φαινυλιδαντοΐνης και το αποκλειστικό προϊόν είναι (R)- καρβαμοϋλοφαινυλογλυκίνη, πρόδρομο της R- φαινυλογλυκίνης. Σχήμα 2.

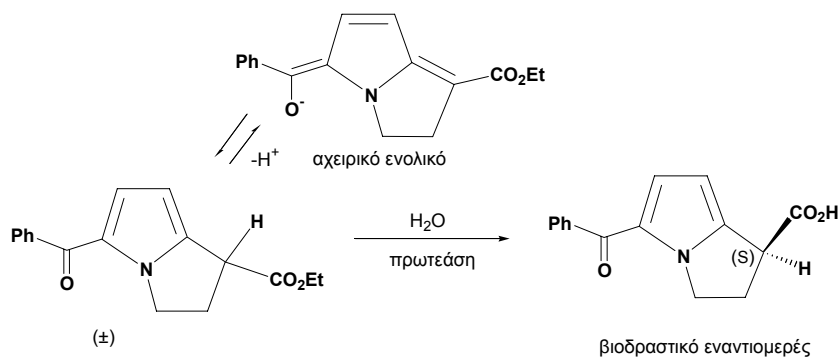
Η αντίδραση σε ελαφρά αλκαλικό περιβάλλον ολοκληρώνεται με πλήρη υδρόλυση της ρακεμικής υδαντοΐνης (απόδοση ~100%) αποκλειστικά προς (R) – αμινοξύ.



Σχήμα 2. Η ισορροπία εναντιομερίωσης μιας χειρικής υδαντοΐνης συζευγμένη με ενζυμική μετατροπή προς οπτικά ενεργά προϊόντα

Όπως και προηγουμένως υπάρχει ένας μηχανισμός που επιτρέπει την αναστροφή της στερεοχημείας με α- αποπρωτονίωση και σχηματισμό χειρικού ανιόντος. Έτσι η ισορροπία στο διάλυμα συντηρείται με μετατροπή του S σε R ώστε να αντικαθιστά το R που αφαιρείται με την ενζυμική αντίδραση. Το οικονομικό ενδιαφέρον τέτοιων μετατροπών είναι προφανές. Πολύπλοκες συνθέσεις (π.χ. βιοδραστικών ουσιών) συχνά καταλήγουν στην επιθυμητή δομή σε ρακεμική μορφή και πρέπει να ολοκληρωθούν με ανάλυση (διάσπαση) του ρακεμικού, η οποία ίσως να μην είναι εύκολη ή αποδοτική και οπωσδήποτε το 50% της πολύτιμης ουσίας θα ήταν άχρηστο παραπροϊόν.

Στο σχήμα 3 φαίνεται μια μέθοδος (τελικό στάδιο) παρασκευής ενός αναλγητικού σκευάσματος (Ketorolac) με πλήρη αξιοποίηση της ρακεμικής πρόδρομης ουσίας.

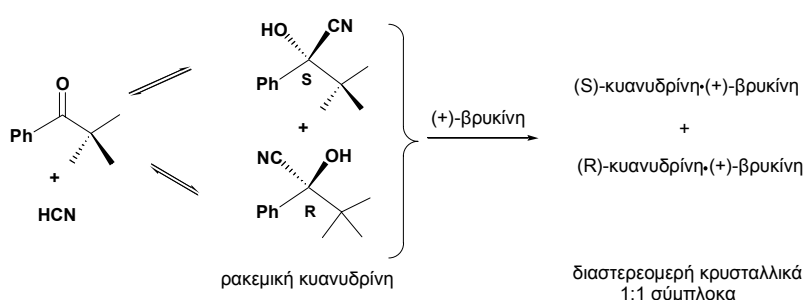


Σχήμα 3. Ισορροπία εναντιομερίωσης και η συνακόλουθη ενζυμική μετατροπή προς εναντιοκαθαρό προϊόν.

Το υδρογόνο του χειρικού κέντρου είναι εξαιρετικά ευκίνητο στον εστέρα λόγω της εκτεταμένης διασποράς φορτίου στο α- καρβανιόν. Έτσι η εναντιοεκλεκτική υδρόλυση προς ελεύθερο οξύ γίνεται σε ένα μίγμα εναντιομερών εστέρων σε ισορροπία (μέσω αχειρικού ενολικού ιόντος) και οδηγεί σε πλήρη μετατροπή του μίγματος σε εναντιοκαθαρό (S) -οξύ. Ας σημειωθεί ότι το α-H του οξέος είναι πολύ λιγότερο όξινο από το α-H του εστέρα ώστε οι συνθήκες του πειράματος να επιτρέπουν τη διατήρηση της στεreoχημείας του προϊόντος μέχρι τη τελική απομόνωσή του.

### Ασύμμετροι μετασχηματισμοί διαστερομερών.

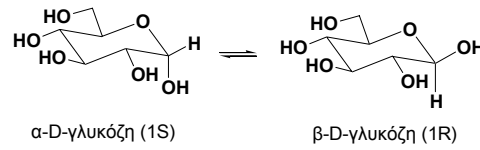
Το ίδιο βασικό φαινόμενο της αντιστρεπτής δηλαδή εναντιομερίωσης ενός μεμονωμένου χειρικού κέντρου μπορεί να λειτουργήσει και σε μόρια με περισσότερα του ενός χειρικά κέντρα και βεβαίως στην περίπτωση αυτή πρόκειται για ισομερίωση αφού τα μόρια που αλληλομετατρέπονται είναι διαστερομερή και η αναλογία τους στο διάλυμα καθορίζεται από τις σχετικές θερμοδυναμικές σταθερότητες. Εάν το ένα από τα διαστερομερή είναι πιο δυσδιάλυτο τότε αυτό καταβυθίζεται κατά προτίμηση και εάν ληφθεί πρόνοια η κρυστάλλωση να είναι αργή, μπορεί να προκύψει ακόμη και ποσοτική απόδοση στο διαστερομερές αυτό. Π.χ.



Σχήμα 4. Ισορροπία εναντιομερίωσης μιας κυανυδρίνης και συνακόλουθη, εκλεκτική καταβύθιση του συμπλόκου με οπτικά ενεργή βάση (βρυκίνη).

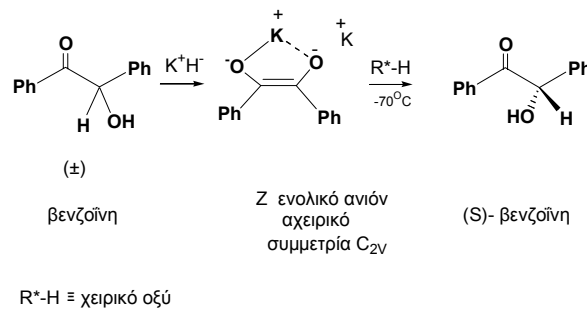
Κατά την ανάλυση της εικονιζόμενης κυανυδρίνης (σχήμα 4) αναμένεται (κατ' αρχήν) να παραληφθεί με κρυστάλλωση του πιο δυσδιάλυτου διαστερομερούς το ένα εναντιομερές, σε απόδοση το πολύ 50%. Εν τούτοις το κρυσταλλικό σύμπλοκο που λαμβάνεται αντιπροσωπεύει σχεδόν το 100% της μάζας της κυανυδρίνης και μάλιστα υπό μορφή ενός μόνο εναντιομερούς. Η εξήγηση που προτείνεται εδώ είναι ότι η αλλαγή της στεreoχημείας γίνεται με αντιστρεπτή διάσπαση της κυανυδρίνης στα αχειρικά πρόδρομα συστατικά της: κετόνη και HCN. Στο παράδειγμα αυτό η διαστεροεσοπικότητα αφορά το σχηματιζόμενο σύμπλοκο το οποίο περιέχει τα σταθερά χειρικά κέντρα της βρυκίνης και το αναστρεφόμενο χειρικό κέντρο της κυανυδρίνης.

Η κρυστάλλωση της α-D-γλυκοπυρανόζης από διάλυμα της στο οποίο βρίσκεται σε ισορροπία με το β- ανωμερές της συνιστά ένα ασύμμετρο μετασχηματισμό όπου η αλλαγή δομής αφορά μόνο τον ανωμερικό άνθρακα (αντίδραση επιμερίωσης):

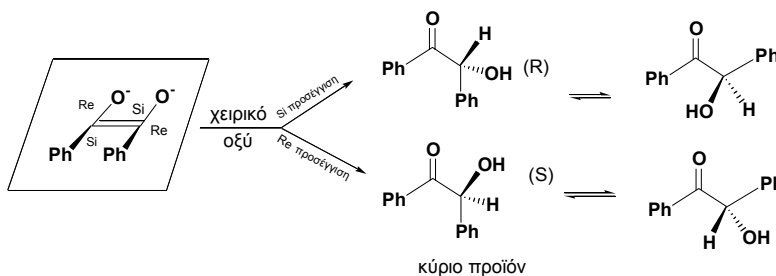


Η ανωμερίωση των D-γλυκοπυρανοζών

Οι ασύμμετροι μετασχηματισμοί που περιγράφηκαν πιο πάνω είναι ισορροπίες υπό θερμοδυναμικό έλεγχο. Η ανάλυση ενός ρακεμικού (ενεργοποίηση) όμως είναι δυνατόν να επιτευχθεί (τουλάχιστον σε κάποιες περιπτώσεις) και με αντιδράσεις κινητικά ελεγχόμενες. Π.χ. εάν το χειρικό κέντρο περιέχει ευκίνητο πρωτόνιο τότε με επίδραση βάσης μπορεί να σχηματιστεί αχειρικό καρβανιόν και αυτό να επαναπρωτονιωθεί εναντιοεκλεκτικά (τη βοήθεια χειρικού οξέος) προς ένα εναντιομερές κυρίως. Ο κύκλος ισοδυναμεί με ανάλυση του ρακεμικού αλλά μπορεί απλά να θεωρηθεί και ως ασύμμετρη σύνθεση (εναντιοεκλεκτική) της εν λόγω ουσίας από το Z ενολικό σύμπλοκο:



Το παραπάνω σχήμα βασίζεται στη στερεοεκλεκτική δημιουργία της cis – ενδιόλης λόγω της χηλικής σταθεροποίησης του διανιόντος. Η επαναφορά του πρωτονίου μέσω του χειρικού οξέος  $R^*H$  εμφανίζει διαφοροποίηση των δύο εναντιοτοπικών όψεων του διπλού δεσμού με αποτέλεσμα την εκδήλωση της εναντιοεπιλογής.



Λόγω της συμμετρίας του μορίου ( $C_{2v}$ ) οι δύο άνθρακες του δ.δ. είναι ισοδύναμοι και τα δυνατά στερεοϊσομερή περιορίζονται στα δύο εναντιομερή της βενζοΐνης. Επί πλέον με κρυστάλλωση της (S)- εμπλουτισμένης βενζοΐνης λαμβάνεται τελικά εναντιοκαθαρή (S)-βενζοΐνη.

Αυτό το τελευταίο φαινόμενο δε συνιστά ανάλυση (ή διάσπαση) του ρακεμικού, αλλά είναι η συνηθισμένη διαφοροποίηση στη σύσταση ενός μη ρακεμικού (εμπλουτισμένου) μίγματος εναντιομερών κατά τη κρυστάλλωση. Είναι ένα φαινόμενο που παρατηρείται πολύ συχνά και είναι σχεδόν αναπόφευκτο να βελτιώνεται ο εμπλουτισμός ενός τέτοιου μίγματος με διαδοχικές κρυσταλλώσεις από διάλυμα ή και από τήγμα. Το στερεό είτε θα τείνει προς το καθαρό εναντιομερές είτε θα τείνει προς το ρακεμικό μίγμα (στη τελευταία περίπτωση ο εμπλουτισμός παρατηρείται στο μητρικό διάλυμα από το οποίο αφαιρείται στερεό ρακεμικό μίγμα).